

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 03/09666



REC'D 13 OCT 2003	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 42 488.8

Anmeldetag: 13. September 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Dibenzoxazepine

IPC: C 07 D 267/16

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

C. Weller

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Wohner

Dibenzoxazepine

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z. B. von Atherosklerose.

10 Dibenzoxazepine sind in WO 00/48603 als $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ und/oder $\alpha_v\beta_6$ Integrin Rezeptor Antagonisten unter anderem zur Behandlung von Atherosklerose beschrieben. WO 99/11626 beschreibt Dibenzoxazepine als Fibrinogen und/oder Vitronectin Rezeptor Antagonisten unter anderem zu Behandlung von Atherosklerose.

15 EP-A 419 861 beschreibt die Verwendung von Dibenzoxazepine zur Behandlung und/oder Prophylaxe von AIDS.

US 4,728,735 beansprucht Dibenzothiazepine zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

20 Dibenzoxazepinone gegen Magengeschwüre werden beschrieben in *CAPLUS* 1982, 423831 (JP-A-57002278) und *CAPLUS* 1984, 191915 (JP-A-58225073).

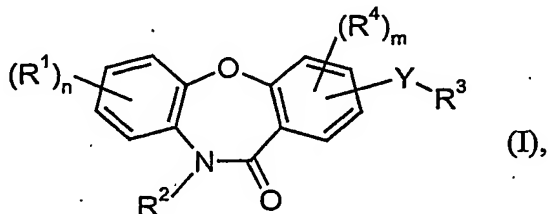
25 Die entzündliche Komponente in der Pathophysiologie der Atherosklerose ist heute allgemein anerkannt. Diese entzündlichen Gefäßveränderungen sind unter anderem durch die Einwanderung von Monozyten und die vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Cytokinen gekennzeichnet. Besonders die Entstehung von Schaumzellen aus den eingewanderten Monozyten und der veränderte Stoffwechsel dieser Schaumzellen nimmt eine zentrale Rolle hinsichtlich der Plaqueentwicklung und -stabilität ein. Es konnte gezeigt werden, dass Makrophagen ihre Genexpression unter Lipidbeladung stark verändern. Dabei ist die erhöhte Expression der
30 Aminopeptidase N besonders prominent.

Aminopeptidase-N ist ein transmembranäres Ektoenzym (EC 3.4.11.12), das mit dem CD13-Antigen identisch ist. Aminopeptidase-N katalysiert die N-terminale Abspaltung von Aminosäuren, wobei neutrale Aminosäure-Reste bevorzugt werden.

5 In synaptischen Membranen inaktiviert Aminopeptidase N so Neuropeptid-Hormone wie Endorphine und Enkephaline. Weitere Substrate sind unter anderem Kinine, chemotaktische Peptide (MCP-1) und Bestandteile der extrazellulären Matrix. Viele Publikationen deuten darauf hin, dass Aminopeptidase-N an der Vaskularisierung und Ausbreitung von Tumoren beteiligt ist. Membran-Proteasen können ihre
10 biologische Wirkung nicht nur über die Spaltung von Proteinen, sondern auch über Signaltransduktionsvorgänge entfalten. Für Aminopeptidase-N konnte eine Koppelung an die Signaltransduktion in Monozyten nachgewiesen werden (Santos et al., Cellular Immunology 2000, 201, 22-32).

15 Die starke Expression der Aminopeptidase N unter Bedingungen, welche der Schaumzellbildung ähneln, sowie die Beteiligung der Aminopeptidase N an Entzündungsvorgängen von Lymphozyten und Monozyten deuten darauf hin, dass die Hemmung der Aminopeptidase N zu protektiven Effekten an der Gefäßwand führt, sowie Plaquentwicklung und Plaquestabilität positiv beeinflusst.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel



worin

25

Y eine C₁-C₆-Alkylidenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder

mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

R¹ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R¹ gleich oder verschieden sein können,

R² Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl,

R³ Hydroxy oder Amino bedeutet,

R⁴ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkyl-amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei m gleich 2 die Reste R⁴ gleich oder verschieden sein können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure,

Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, 10 Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

15 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl 25 und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

30 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl-

amino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

5

Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

10

15 Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

20

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

25

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Aryl sind genannt Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

30

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl,

Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

5 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S,
10 wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Piperidiny, Morpholiny, Perhydroazepiny.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

15 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

20 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel (I),

worin

25

Y -O-CH₂C(=O)- bedeutet,

R¹ Halogen, Amino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

30

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R^1 gleich oder verschieden sein können,

R^2 Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl,

R^3 Hydroxy bedeutet,

und

m eine Zahl 0 bedeutet.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der Formel (I), worin

Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet,

R^3 Hydroxy bedeutet,

und R^1, R^2, R^4, m und n wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 Alkoxycarbonyl bedeutet,

und R^2 bis R^4, Y, m und n wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

n eine Zahl 1 bedeutet,
und R^1 bis R^4 , Y und m wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

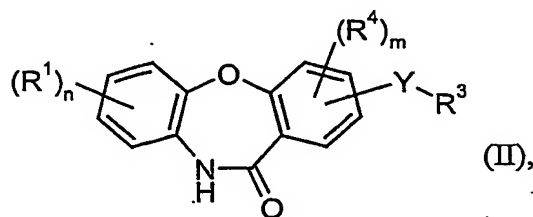
R^2 Alkyl bedeutet,
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Carboxyl und Alkoxycarbonyl,
und R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

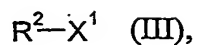
m eine Zahl 0 bedeutet, d. h., dass kein Substituent R^4 vorhanden ist,
und R^1 bis R^4 , Y und n wie oben definiert sind.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass

[A] Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^3 , R^4 , Y , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel



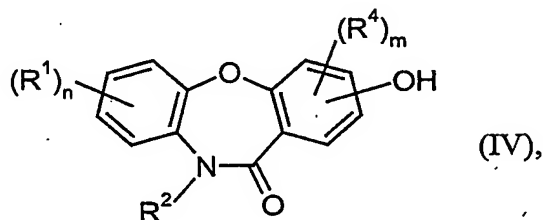
worin R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

X^1 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,

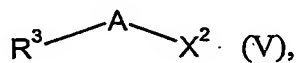
umgesetzt werden

oder

[B] Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel

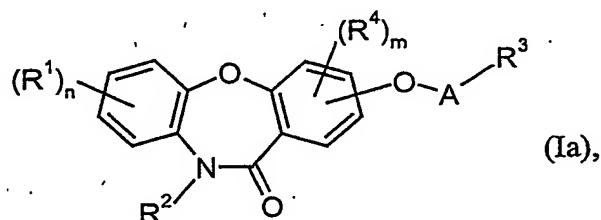


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

X^2 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet, und

A die um ein Schweratom verkürzte C₁-C₆-Alkylidenkette von Y bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in A und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in A mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

10 zu Verbindungen der Formel



worin R¹ bis R⁴, A, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

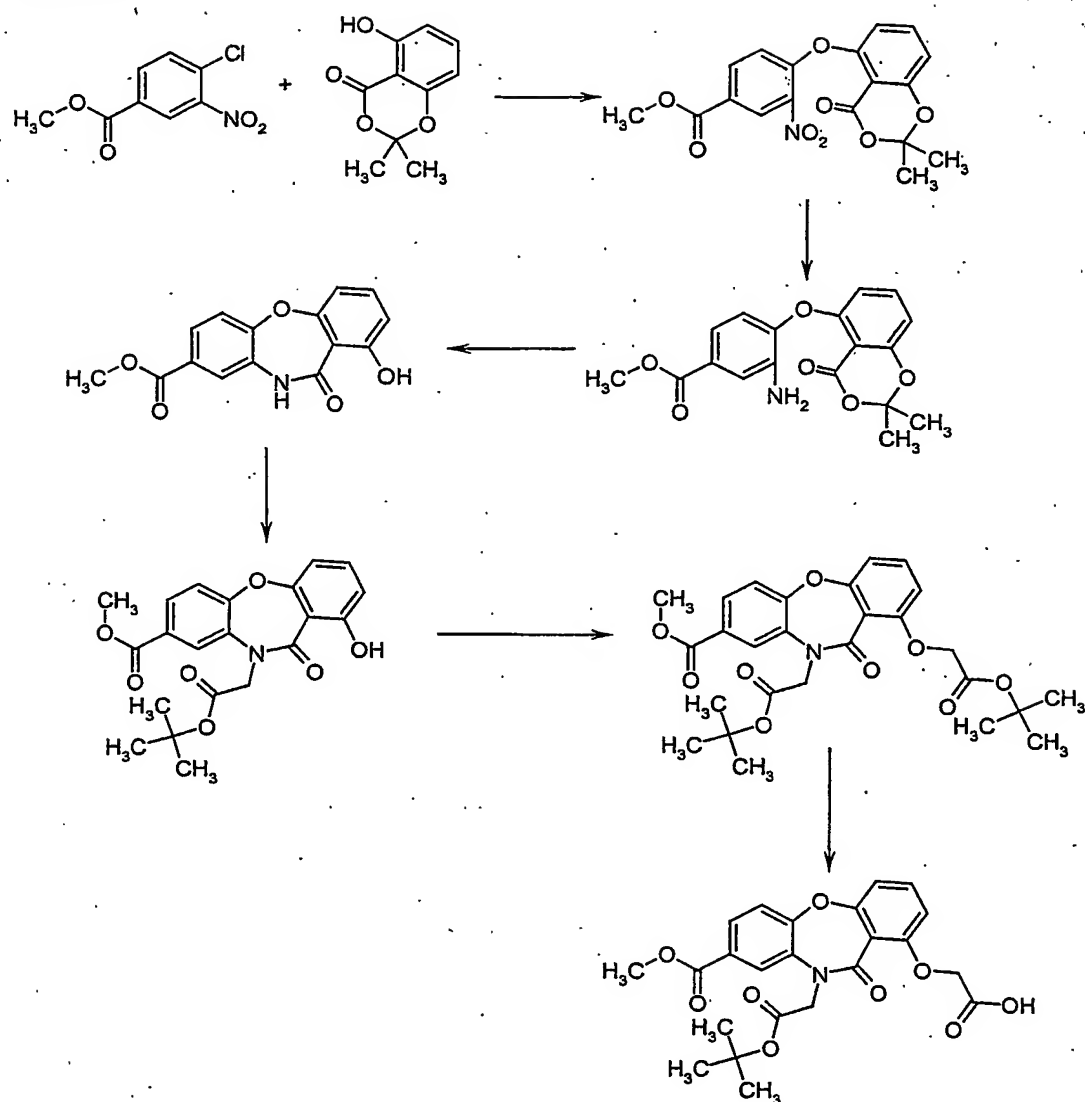
15

Die Verbindungen der Formel (Ia) sind Verbindungen der Formel (I), in denen Y gleich -O-A- bedeutet.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden.

Schema 1:



Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislauf Erkrankungen, z. B. Atherosklerose, sowie Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und Hilfsstoffe und auch die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose.

Sie können eingesetzt werden bei der Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen (wie z.B. Atherosklerose, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren Gefäßverschlüssen) oder entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transplantat-Abstoßungen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses oder andere Formen des Lupus erythematoses oder dermale Entzündungskrankheiten wie Psoriasis) oder Krebserkrankungen (wie z.B. Lungenkrebs und Prostatakrebs) oder chronischem Schmerz.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

5 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

10 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren
15 (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

20 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

30 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse,

Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) BeispieleAbkürzungen:

Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Basalmedium
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MOPS	3-Morpholino-propansulfonsäure
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
Tris	Tris(hydroxymethyl)methylamin
Tris-HCl	Tris(hydroxymethyl)methylamin-hydrochlorid

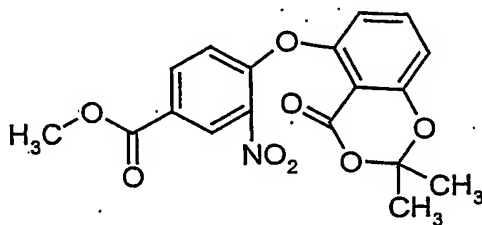
HPLC und LC-MS Methoden:

Methode 1:

- 5 Säule C18, 2.1x150 mm, Temperatur 50°C, Eluent A: Acetonitril, Eluent B: 0.1% Salzsäure in Wasser, Gradient: 0-3 min A:B = 10:90, Fluss 0.9 ml/min; 3-6 min A:B = 90:10, Fluss 1.2 ml/min.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

4-[(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]-3-nitrobenzoesäure-
methylester



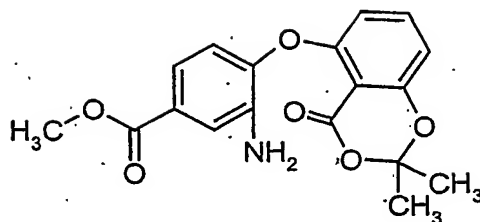
Eine Lösung aus 7.59 g (35.2 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester und
6.84 g (35.2 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (vgl. A.
Hadfield et al., Synth. Commun. 1994, 24, 1025) in Dimethylformamid werden mit
5.35 g (38.8 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 8 h bei 70°C gerührt. Die Mischung
wird auf 400 ml Eiswasser und 250 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase
wird mit je 150 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die
organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und anschließend
wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über
eine Kieselgelsäule (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) zu 11.3 g (86% d. Th.) Produkt
aufgereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.67 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.04-7.1 (m, 3H),
7.81 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H).

MS (DCI): m/z = 391 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 2A

3-Amino-4-[(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yl)oxy]benzoesäure-
methylester



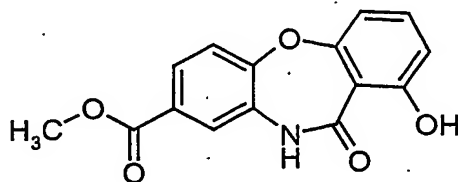
10.9 g (29.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A in 116 ml konz. Essigsäure und 6 ml Wasser werden mit 11.4 g (204 mmol) Eisen versetzt und 3 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird auf 580 ml Aceton gegossen, und der Feststoff wird abfiltriert. Das Filtrat wird über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan:Ethylacetat 100:5) zu 9.93 g (95% d. Th.) Produkt gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.71 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.85 (dd, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H).

MS (DCI): m/z = 361 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 3A

1-Hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



9.87 g (28.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 140 ml Xylol werden mit 0.55 mg (2.9 mmol) para-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach Waschen der ausgefallenen Kristalle mit Methanol erhält man 6.96 g (84% d. Th.) Produkt.

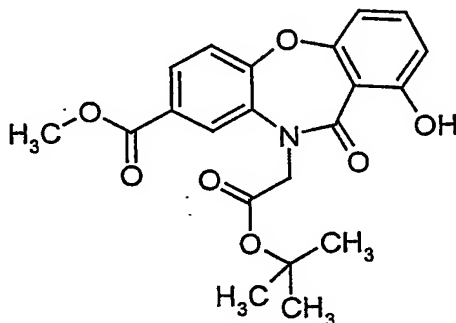
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.85 (s, 3H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H).

MS (ESI): m/z = 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Beispiel 4A

10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-1-hydroxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]-[1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



10

300 mg (1.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 3 ml Dimethylformamid werden mit 205 mg (1.05 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 145 mg (1.05 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird mit je 20 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der über eine Kieselgelsäule (Dichlormethan) zu 213 mg (51% d. Th.) Produkt aufgereinigt wird.

15

20

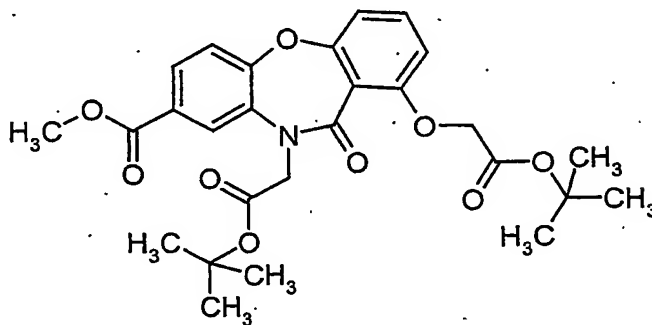
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.44 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

MS (ESI): m/z = 422 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

25

Beispiel 5A

1-(2-tert-Butoxy-2-oxoethoxy)-10-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäuremethylester



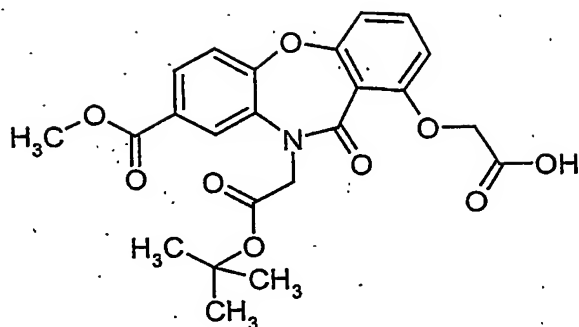
95 mg (0.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A in 3 ml Dimethylformamid werden mit 46 mg (0.24 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 49 mg (0.35 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird mit je 20 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 0.12 g (99% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.34 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.64-4.72 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.40-7.54 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

MS (DCI): m/z = 531 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

{[10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-1-yl]oxy}essigsäure



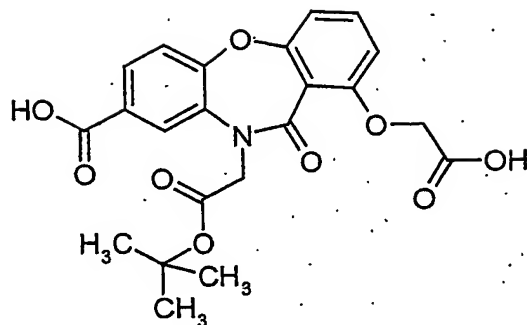
0.10 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 3 ml Chloroform wird mit 2.1 mg Trimethylsilylchlorid (0.020 mmol) und 2.9 mg Natriumiodid (0.020 mmol) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit je 20 ml 1N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der per HPLC (Wasser:Acetonitril = 90:10 → 10:90) zu 75 mg (84% d. Th.) Produkt gereinigt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMOS- d_6): δ = 1.38 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

MS (ESI): m/z = 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 2

10-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-1-(carboxymethoxy)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbonsäure



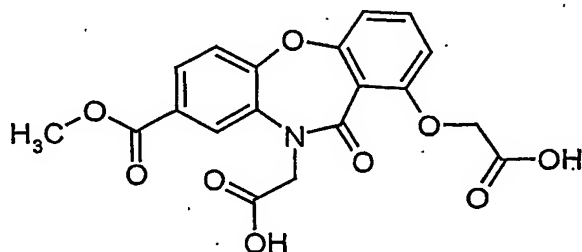
0.27 g (0.53 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 2.5 ml Methanol werden mit 30 mg (0.53 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 20 ml 1 N Natriumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 0.17 g (65% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.38 (2, 9H), 4.64-4.74 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 13.0 (br. s, 2H).

MS (ESI): m/z = 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 3

[1-(Carboxymethoxy)-8-(methoxycarbonyl)-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-yl]essigsäure



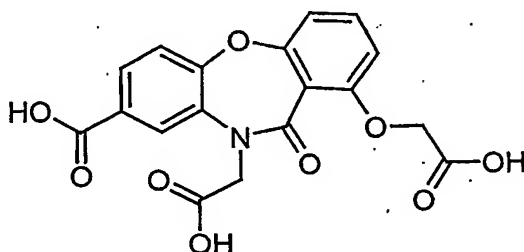
0.10 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 3 ml Methylenchlorid werden mit 60 μ l (88 mg, 0.78 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 20 ml 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über
5 Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man einen Rückstand, der per HPLC (Wasser:Acetonitril = 90:10 \rightarrow 10:90) zu 26 mg (32% d. Th.) Produkt gereinigt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.84 (s, 3H), 4.55-4.85 (m, 4H), 6.83, (d, 1H),
10 7.01 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 13.0 (br. s, 2 H).

MS (ESI): m/z = 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Beispiel 4

1-(Carboxymethoxy)-10-(carboxymethyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-8-carbonsäure



20 50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 1 ml Dioxan und 300 μ l Wasser werden mit 11 mg (0.19 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 10 ml Ethylacetat gegossen und dreimal mit je 10 ml 1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über
25 Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird per HPLC (Wasser:Acetonitril = 90:10 \rightarrow 10:90) gereinigt, und man erhält 12 mg (29% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.5-4.8 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 13.1 (br. s, 3H).

5 MS (ESI): m/z = 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

10 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

Isolierung der löslichen Form der Aminopeptidase N aus humanem Plasma

15 Humanes Blutplasma (Sigma, St. Louis, USA) wird fraktioniert mittels Ammoniumsulfat-Fällung. Mehr als 80 % der totalen Aminopeptidase N Aktivität wird in der Fraktion 50-70 % Sättigung gefunden. Nach Zentrifugation bei 10.000g, wird das Pellet in Puffer T (20mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM Magnesiumsulfat, 0.1 M Ethylen-

20 diamintetraacetat und 200 mM Natriumchlorid) resuspendiert. Die resultierende Proteinlösung wird erneut bei 10.000 g zentrifugiert und auf einer Sephadex G-25 (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) entsalzt. Die Säule wird mit Puffer T äquilibriert.

Die entsalzte Fraktion wird auf eine Affinitätschromatographie-Säule geladen. Diese wird durch Kopplung von monoklonalem Anti-CD13 Maus Antikörper (Acris

25 SM1070P, Bad Nauheim, Deutschland) an einer N-Hydroxysuccinimid-aktivierten HiTrap Säule (Pharmacia Biotech, Uppsala, Schweden) präpariert. Die Säule wird mit Puffer T äquilibriert.

30 Nach dem Probenauftrag wird die Säule mit dem 5-fachen Säulen Volumen Puffer T gewaschen. Gebundene Aminopeptidase N wird mit Elutionspuffer (100 mM Glyzin

und 0.5 M Natriumchlorid, pH 2.5) eluiert. Das Eluat wird mit Tris-HCl pH 9.0 neutralisiert, aliquotiert und in flüssigen Stickstoff eingefroren.

In vitro Assay der Aminopeptidase N

Ala-7-Amido-4-Methylcoumarin (Bachem, Heidelberg, Deutschland) wird als fluorogenes Substrat für die Aminopeptidase N ausgewählt.

Die enzymatische Aktivität wird in einem Puffer aus 20mM MOPS pH 7.0, 100 mM Natriumchlorid, 5mM Calciumchlorid, 0.1% BSA, 25µM Substrat und 1-5 ng/ml Aminopeptidase N gemessen. Die Reaktion wird 1-3 h bei einer Temperatur von 37°C im 384 oder 1536-Mikrotiterplattenformat inkubiert. Fluoreszenz wird im Fluoreszenz Reader Spectra Fluor (Tecan, Crailsheim, Deutschland) gemessen.

Tabelle A zeigt ausgewählte Verbindungen mit IC₅₀-Werten.

Tabelle A:

Bsp. Nr.	IC ₅₀ [µM]
1	0.008
2	0.034
3	2.2
4	3.9

Migrationsassay

Humane koronare arterielle vaskuläre glatte Muskelzellen (hCAVSMC, 1,5x10⁵ Zellen/well) (TEBU, Offenbach, Deutschland) werden in einer 6-Well Platte ausgesät und über 48 h in M 231 Medium (Wachstumsmedium) (TEBU, Offenbach, Deutschland) bei 37°C/ 5% Kohlendioxid kultiviert. Die Platten werden zuvor mit Vitronectin (50 ng/cm²) (Gibco/Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) beschichtet.

Nach der Inkubationszeit wird eine Hälfte des konfluenten Zellmonolayers entfernt.
Im zellfreien Bereich des Wells bleibt ca. 50% der Vitronectinbeschichtung erhalten.

Das Wachstumsmedium wird durch das Testmedium MCDB-131/0,2% BSA
(molecular cellular developmental biology (MCDB); Basalmedium (BSA))
(Gibco/Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland) ersetzt und die Zellen werden mit 0,1 U
Aminopeptidase N (pig oder human) (Sigma, Taufkirchen, Deutschland) stimuliert.

Die Testsubstanzen werden dann in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt.

Nach 24- und 48-stündiger Inkubation wird die Migrationsstrecke der Zellen in die
freie Wellfläche mikroskopisch bestimmt.

Jeder Messpunkt repräsentiert einen Mittelwert aus vier verschiedenen Regionen, die
zum Zeitpunkt 0 h ausgewählt wurden.

PDGF (platelet derived growth factor), ein hoch potenter chemotaktischer Faktor für
glatte Muskelzellen, dient als Positivkontrolle (10nM) (R&D systems, Wiesbaden-
Nordenstadt, Deutschland).

Invivo-Assay: Maus-Modell

Die Prüfsubstanz wird in einer Mischung von 5 % Transcutol®, 10 % Cremophor
und 85 % physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Weibliche Mäuse (Stamm: OF1)
(Iffa Credo, L'Arbresle Cedex, Frankreich) werden mit Prüfsubstanz-Lösung oral
oder intravenös behandelt. Kontroll-Mäuse erhalten lediglich das Lösungsmittel. 30
bzw. 45 Minuten nach der intravenösen bzw. oralen Behandlung wird allen Tieren
2mg/kg i.p. Lipopolysaccarid (Stamm: Salmonella Minnesota, Hersteller: Sigma,
Steinheim, Deutschland) injiziert. 90 Minuten nach der i.p.-Injektion wird eine
Blutprobe entnommen. Die Tumornekrose-Faktor (TNF)-alpha-Konzentration im
Serum wird mit Hilfe eines käuflichen ELISA-assays (Hersteller: R&D, Wiesbaden-
Nordenstadt, Deutschland) bestimmt.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5 Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

20 Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung: -

1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5

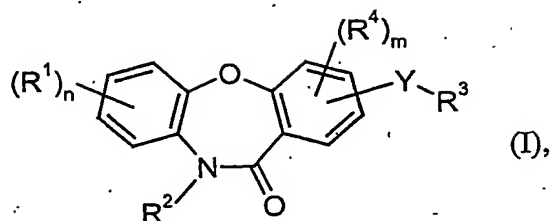
Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5 worin

10 Y eine C₁-C₆-Alkylidenkette bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich zwischen dem Heteroatom in Y und R³ mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in Y mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

15 R¹ Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

20 n eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 oder 3 die Reste R¹ gleich oder verschieden sein können,

25 R² Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl,

R^3 Hydroxy oder Amino bedeutet,

R^4 Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei m gleich 2 die Reste R^4 gleich oder verschieden sein können,

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

Y -O-CH₂C(=O)- bedeutet,

5 R¹ Halogen, Amino, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl,
Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl bedeutet,

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei bei n gleich 2 die Reste R¹ gleich oder verschieden sein können,

10 R² Alkyl bedeutet,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten, wobei
der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus
15 Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3
Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander aus-
gewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino,
20 Alkylamino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl,
Aminocarbonyl oder Alkylaminocarbonyl,

R³ Hydroxy bedeutet,

25 und

m eine Zahl 0 bedeutet.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

30 worin

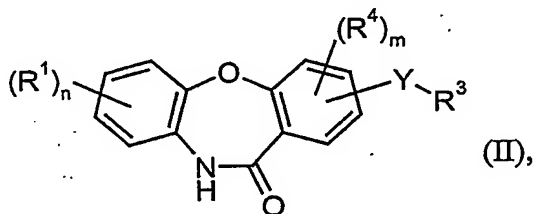
Y $-O-CH_2C(=O)-$ bedeutet,

R^3 Hydroxy bedeutet,

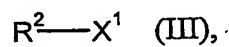
und R^1 , R^2 , R^4 , m und n die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung aufweisen.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^3 , R^4 , Y, m und n die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Verbindungen der Formel



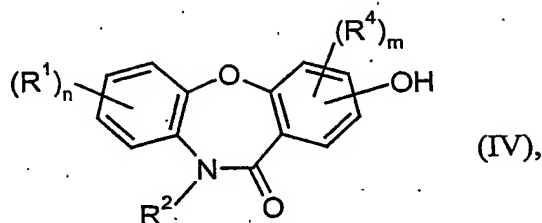
worin R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung aufweist, und

X^1 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet,

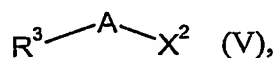
umgesetzt werden

oder

[B] Verbindungen der Formel



5 worin R^1 , R^2 , R^4 , m und n die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit Verbindungen der Formel

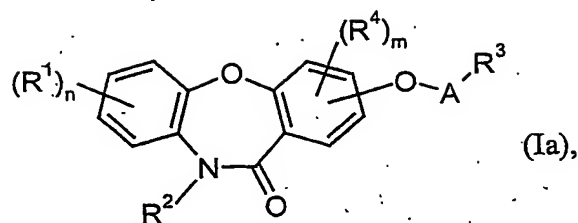


10 worin R^3 die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung aufweist,

X^2 Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, bedeutet, und

15 A die um ein Schweratom verkürzte C_1 - C_6 -Alkylidenkette von Y bedeutet, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält, in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome Oxo substituiert sind und in der gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, wobei sich
20 zwischen dem Heteroatom in A und R^3 mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss und wobei sich zwischen zwei Heteroatomen in A mindestens 1 Kohlenstoffatom befinden muss,

zu Verbindungen der Formel



worin R^1 bis R^4 , A, m und n die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umgesetzt werden.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels.
8. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen oder chronischem Schmerz.
9. Verfahren zur Bekämpfung von Atherosklerose in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.

Dibenzoxazepine

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z. B. von Atherosklerose.